

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ HASTALARDA KLİNİK GİDİŞAT VE PROGNOZ

Clinical Follow Up and Prognosis of Patients With Subacute Sclerosing Panencephalitis

Sevgi YİMENİCİOĞLU^{1,2}, Coşkun YARAR², Arzu EKİCİ^{2,3}, Ayten YAKUT², Kürşat Bora ÇARMAN²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Çocuk Nöroloji Ünitesinde yapılmıştır. 1998 ile 2011 yılları arasında Çocuk Nöroloji Bilim dalında SSPE tanısıyla izlenen 14 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç: Hastaların son nörolojik durumu nörolojik defisit indeksi (NDI) ile tespit edilmiştir. Hastaların aşılama durumu, klinik bulguları göz bulguları ve beyin görüntüleme yöntemleri değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Hastalığı evrelerken Jabbour'un sınıflaması kullanıldı. Hastaların BOS incelenmesi yapıldı, BOS kızamık IgG ve IgM antikorları IFA yöntemi ile çalışıldı. Serum IgM kızamık antikorunu, IgG kızamık antikorunu ise ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Toplam 14 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 7.8 idi. Başvuru şikayetleri düşme atakları, konuşma bozukluğu, myoklini, konvulziyon, kognitif değişiklik, gece korkuları, tremor, enkoprezis, davranış değişikliği, görme kaybı, senkop, ensefalopati tablosuyla ile başvurmuşlar.

Sonuç: Hastalar şikâyetleri başladıktan ortalama iki ay içerisinde hastaneye başvurmuştu. Şikâyet başlangıcı ile tanı koyma arasında geçen süre 2 -4 ay arasında idi. Hastalarımızdan 3 tanesine akut fulminan bir seyir gelişti, biri hastanede sepsis nedeniyle diğer 2'si taburculuktan sırasıyla 1.5, 2 ay sonra kaydedildi.

Anahtar kelimeler: Subakut sklerozan panensefalit; Klinik bulgular; Prognoz

ABSTRACT

Purpose: In this study, we retrospectively evaluated fourteen patients admitted to Eskişehir Osmangazi University pediatric neurology department between the years 1998-2011.

Material: Patient's last neurologic state is examined by neurologic deficit index (NDI). Vaccination state, clinical findings, visual findings, cerebral imaging findings are evaluated.

Methods: Jabbour classification is used for staging of the disease. Patients' cerebrospinal findings are recorded, CSF IgM and IgG anticore titers are studied with IFA method. Serum IgM and IgG anticore titers are studied with ELISA method.

Findings: Fourteen patients are included in the study. Patients median age was 7.8. Presenting symptoms were drop attacks, speech disturbances, myoclonus, convulsions, cognitive dysfunction, night terrors, tremor, enkopresis, changes in behaviour, vision loss, syncope, encephalopathy.

Result: Patients had admitted to the hospital within the two months of onset of the symptom. The duration between the beginning of the complaint and diagnosis was 2-4 months. Acute fulminating progress was seen in three patients, one patient died because of sepsis, the other two were died at follow-up 1.5 and two months after discharge from the hospital retrospectively.

Key words: Subacute sclerosing panencephalitis; Clinical findings; Prognosis

¹Eskişehir Devlet Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa Türkiye

Sevgi YİMENİCİOĞLU, Uzm. Dr.
Coşkun YARAR, Doç. Dr.
Arzu EKİCİ, Uzm. Dr.
Ayten YAKUT, Prof. Dr.
Kürşat Bora ÇARMAN, Doç. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Sevgi YİMENİCİOĞLU
Eskişehir Devlet Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği, Eskişehir
Tel: 0507 9913145
e-mail:
sevgifahri@yahoo.com

Geliş tarihi/Received:12.05.2015
Kabul tarihi/Accepted:20.01.2016

Bozok Tıp Derg 2016;1(1):40-6
Bozok Med J 2016;1(1):40-6

GİRİŞ

Subakut sklireozan panensefalit (SSPE), kızamık virus enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığıdır. Hastaların çoğunda çocukluk çağında geçirilmiş kızamık öyküsü vardır (1).

SSPE insidansı 2.2/1000000 olarak tespit edilmiştir (2). Başka bir çalışmada SSPE'nin gerçek insidansı 100000 kızamık vakasında 7-11 olarak bildirilmiştir (3).

Klinik bulgular, karakteristik EEG bulguları, BOS ve serum kızamık antikor düzeyleri, BOS protein ve glukoz düzeyinin normal olması, beyin biyopsi bulgularıyla tanı konur. Bu kriterlerden üçünün saptanması tanı için yeterlidir (4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Çocuk Nöroloji Ünitesinde yapılmıştır. 1998 ile 2011 yılları arasında Çocuk Nöroloji Bilim dalında SSPE tanısıyla izlenen 14 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Poliklinik muayenesine devam eden hastaların son nörolojik durumu nörolojik defisit indeksi (NDI) (5) ile tespit edilmiştir. Poliklinik takibine gelmeyen hastalara ulaşılamamıştır.

Tanı ölçütleri:

- 1) Klinik bulgular
- 2) BOS kızamık antikor titresi, titresizlerde ise antikor pozitifliğinin gösterilmesi.
- 3) EEG bulguları: Uyku veya diazepam sonrası EEG'de suprese olmayan periyodik yüksek yavaş dalga aktivitesinin varlığı ve bu aktivitelerin diazepam ile suprese olmaması tipik EEG pattern olarak kabul edildi. (6)

Hastaları evrelerken 1969'da Jabbour'un sınıflaması göz önüne alındı (7). Hastaların BOS protein, glukoz değerlerinin normal, direkt bakısında hücre görülmedi. Hastaların BOS kızamık IgG ve IgM antikorları IFA yöntemi ile çalışıldı. Serum IgM kızamık antikoru, IgG kızamık antikoru ise ELİSA yöntemiyle çalışıldı, Hastaların semptomları, kızamık geçirip geçirmediği, aşılama durumu, hastalık başındaki evrelemesi,

hastalığın gidişatı, EEG bulguları, kaydedildi.

Hastaların dizabilite durumu 'Neurological Disability Index' (NDI) ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

On erkek, 4'ü kız toplam 14 olgunun tanı alma yaşı ortalama 7.8 yaş (3-16 yaş) idi. Olgulardan 11'i (% 78.5) düşme atakları, 8'inde konuşma bozukluğu (% 57.1);konuşma bozukluğu olanlardan ikisinde kekemelik, bir hastada ekolali diğer hastalarda konuşmanın anlaşılamsı, 7'inde (% 50) myoklin, 6'ında (% 42.8) konvulziyon, 4'ünde (% 28) kognitif değişiklik, 3'inde(% 21.4) gece korkuları , 3'inde (% 21.4) tremor, 2'inde(% 14.2) enkoprezis, 2'sinde (%14.2) davranış değişikliği, 1'inde(%7.6) görme kaybı, 1'inde (%7.6) senkop, 1'inde(%7.6) ensefalopati tablosuyla ile başvurmuşlar (Tablo 1). Hastalar şikâyetleri başladıktan ortalama iki ay içerisinde hastaneye başvurmuştu, Şikâyet başlangıcı ile tanı koyma arasında geçen süre 2 -4 ay arasında idi (Tablo 1).

Tüm hastaların BOS kızamık antikoru pozitif. 5 yaş altı kızamık aşısı yapılmayan 1 kişi vardı ve aşı kızamık geçirdiği için yapılmamıştı. 5 yaş altındaki tüm hastalar kızamık geçirmişti. 5 yaş üstü çocuklarda 2 kişi aşısız, bunlardan biri kızamık geçirdiği için aşılammış, diğeri kızamık geçirmediği halde SSPE olmuştu. 5 yaş üstü çocuklardan birinin ise aşı durumu bilinmiyor. 5 yaş üstü hastalardan biri ensefalopati tablosunda yatırılmış, psödotm serebri saptanmış, ilk EEG normal olmasına rağmen kognitif değişiklik göz önüne alındığında gönderilen BOS antikor sonucuyla tanı konulmuştu. Tanı sonrası kontrol EEG'de yavaş dalga deşarjları saptanmış. 5 yaş üstü çocuklardan biri başvurudan 20 gün önce ensefalit nedeniyle tedavi görmüş yatarken JTK nöbet geçirmiş, kognisyonu bozulmaya başlamış, taburculuk sonrası anlamsız konuşmaya çevredekileri tanımamaya başlamış. 5 yaş üstü tanı alan grupta bir hasta senkop ile gelmiş. 5 yaş altında bir çocuk enkoprezis ve düşme atakları ile başvurmuş.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Hastaların klinik özellikleri	< 5 yaş SSPE tanısı	>5 yaş SSPE tanısı
Cinsiyet		
Kız	2	2
Erkek	2	8
Kızamık öyküsü olan	4	6
Kızamık aşısı yapılmayan	1	2
Jabbour evrelemesi		
Evre Ib	-	-
Evre IIa	-	1
Evre IIb	3	5
Evre IIc	1	-
Evre IIIa	-	-
Evre IIIb	-	2
Klinik bulgular		
Düşme atakları	4	7
Myoklonik jerkler	1	6
Görme kaybı	-	1
Davranış değişikliği	1	1
Kognitif değişiklik	-	4
Enkoprezis	1	1
Konuşma bozukluğu	3	5
Tremor	1	2
Uyku bozukluğu	2	1
Konvulziyon	-	6
Senkop	-	1
Ensefalopati	-	1
Göz muayene bulgusu		
Optik disk solukluğu	1	-
Papil ödem	1	2
Koryoretinit	-	1
Koroid damar değişikliği	-	1
EEG		
Yavaş dalga kompleks	2	6
Diken yavaş dalga kompleksi	-	1
Keskin yavaş dalga kompleksi	1	3
Beyin tomografisi		
Beyin ödemi	1	1
Kontrast tutan temporal lezyon	-	1
Bazal gangliyon hipodansitesi	1	-
Beyin MRG		
Serebral atrofi	1	-
Subkortikal T2 hiperintensiteleri	1	-
Triventriküler hidrosefali	1	-
Oksipital kortikal yerleşimli lezyon	-	1
Bazal gangliyon civarı Virchow robin mesafesi	1	-
Empty sella	-	1
Oksipital infarkt	-	1
Normal	-	6

5 yaş altı tanı alanlarda başvuru semptomu olarak konvulziyon, kognitif değişiklik, görme kaybı, senkop ve ensefalopati yoktu. 5 yaş altı tanı alanlarda görsel semptomlar olmamasına rağmen 2 hastanın birinde optik diskte solukluk diğerinde papil ödem saptandı. 5 yaş üstü tanı alan hastalarda 1 kişi sadece görme bozukluğu şikayetiyle başvurduğunda koryoretinit saptandı, ama diğer hastalarda semptom olmadığı halde 3'ünde göz dibinde bulgu vardı. 5 yaş altı tanı anı EEG normal olan bir hasta vardı. Hastanın düşme ataklarının yanı sıra enkoprezisi mevcuttu ve tanıyı BOS anikor pozitifliği ile aldı.

Ensefalit tablosunda gelen hastanın BBT beyin ödemi, kontrol MRG'de empty sella mevcut. BBTde bazal ganglion hipodansitesi saptanan 5 yaş altı hastalardan birinin kontrol MRG'de serebral atrofi saptanmış.; 5 yaş altı tanı alan hastalardan bir diğerinde BBT beyin ödemi, 11 yıl sonraki MRGsi triventriküler hidroşefali ile uyumlu bulunmuştur.

Ünitemizde tanı alan veya takibe gelen hastaların tamamında serum ve BOS kızamık IgG antikorları pozitif. SSPE tanısı alan hastalardan ensefalopati nedeniyle yatırılan hastanın başlangıç EEG bulgusu normaldi. 10 gün sonra çekilen EEG'de yavaş dalga deşarjları gözlenmişti. Diğer olgularda süreleri 1-4 Hz/sn değişen diken yavaş dalga veya keskin yavaş dalga deşarjlarının en kısa 3-4 saniyede bir ve en uzun 10-11 saniyede bir tekrarladığı ve diazepam sonrası bu burstlerin baskılanmadığı kaydedilmiştir. Hastaların 8'i tanı anında evre 2b, 2 tanesi evre 3b, 2 tanesi evre 2a, 1 tanesi evre 2c, 1 tanesi evre 1b idi.

TARTIŞMA

SSPE'nin karakteristik klinik bulguları davranış değişikliği, kognitif fonksiyonlarda azalma, okul başarısında düşme ve myoklonik jerklerdir (8). Küçük yaşlarda immun sistem yetersiz olduğu için viruse karşı verilen cevap tam koruma sağlamayabilir belki de yaş küçüldükçe geçirilen kızamık sonrası SSPE oranı artabilir.

Myoklonik jerkler başın düşme ataklarıyla beraber gövde ve kollarda ani silkinme hareketleriyle karakterize hareketlerdir. Hastanın yürümesi bozulur. Ataksi belirginleşir. Jeneralize tonik klonik veya parsiyel nöbetler eşlik edebilir. Hasta bazen tremor, distoni, başağrısı, hemiparkinsonizm, koryoretinit ve hallusinasyon gibi atipik semptomlarla da gelebilir (9).

Hastalık çocukluk çağında 5-15 yaşları arasında başlar. İlk bulgular geçirilen enfeksiyondan 6-8 yıl sonra ortaya çıksa da (6,9). 5 yaş altı kızamık olan 4 hastamız vardı. Bunlardan aşısı yapılmayan 1 kişi vardı ve aşı kızamık geçirdiği için yapılmamıştı. 5 yaş altındaki tüm hastalar kızamık geçirmişti. 5 yaş üstü çocuklarda 2 kişi aşısızdı, bunlardan biri kızamık geçirdiği için aşılanmamış, diğeri kızamık geçirmediği halde SSPE olmuştu. Bahsedilen bu son hastada kızamık virüsü biraz daha sessiz bir şekilde enfeksiyona neden olmuş, klinik bulgu tam oluşmamış olabilir.

Aşı kaynaklı virusun daha önce SSPE' e neden olduğu düşünülmüş ama kanıtlanamamıştır. Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada aşılanmanın SSPE'ye karşı koruduğu, aşı virusünün SSPE'ye yol açamayacağı bildirilmiştir (9,10). Bunla beraber hastanın daha önceden aşı olması SSPE gidişatını değiştirmeyeceği veya SSPE'yi tetiklemeceği bildirilmiştir (11).

Moleküler ve epidemiyolojik çalışmalarda SSPE geçiren hastaların 2 yaşından önce primer kızamık enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. 2 yaş altında immun sistem gelişmemiş ve rezidüel maternal antikorların olmaması veya yetersiz olması nedeniyle virusun nötralizasyonu tam değildir. Böylece yetersiz bir immun cevabın yanında bir de başka enfeksiyonlarla baskılanmış bir immun sistem varsa persistan bir kızamık enfeksiyonuna zemin hazırlayabilir (12).

SSPE erkeklerde kızlara nazaran daha sık görülür(11, 13, 14, 15, 16). Hastalarımızdan 10'u erkek 4'ü kızdı. % 71.4 erkeklerde daha fazlaydı, bu bulgu literatürü destekliyordu.

14 hastamızdan 6'sında, %42.8'inde başvuru semptomları içerisinde konvulziyon mevcuttu, bu hastalarda biri status epileptikus nedeniyle tedavi gördü. Konvulziyonla başvuran hastaların hepsi 5 yaş üzerindedir. Konvulziyon hastalığının semptomları başlamadan ortaya çıkabileceği gibi tanı aldıktan sonra da ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda epilepsinin eşlik etme oranı %8- 17.9 olarak bildirilmiştir (17, 18, 19).

Bizim saptadığımız oran daha önce literatürde bildirilen oranın 2 katından fazla bulundu. Bu yüzden konvulziyonla başvuran hastalarda SSPE tanısı ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

SSPE'de okuler bulgular eşlik edebilir. Bu bulgular %42- 50 oranında görülür (20, 21, 22). Optik nörit, papilödem, koryoretinit, papilit ve kortikal körlük göz bulguları arasındadır. Görsel şikayetler nörolojik bulgulardan birkaç ay veya hafta önce ortaya çıkabildiği gibi 2 yıl gibi daha uzun sürelere de uzayabilir (23). Hastalarımızdan birinde koryoretinit saptandı (bu hasta daha önce yayınlanmıştı), 3 hastada bilateral papilödem, 1 hastada optik disk solukluğu, 1 hastada koroid damar değişikliği saptandı.

SSPE'de konuşma problemlerine çok sık rastlanmaz, hastalığın ilerleyen evrelerinde mutizm görülür (24). Hastalarımızdan 6'ünde anlamsız konuşma, birinde kekeleme, diğer hastada ekolali mevcuttu.

SSPE'de karakteristik klinik bulgu davranış ve algılamada değişiklik, okul performansında düşme iken (25, 26) hastalarımız en sık dengesiz yürüme ve ani düşme ataklarıyla başvurmuşlardır ve bunlardan dördünde kognitif değişiklik fark edilmiş; biri dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle bir yıl boyunca tedavi edilmiştir.

İlk başta EEG normal olabilir. Erken dönemde EEG'de yüksek amplitüdü yavaş dalga, jeneralize diken yavaş dalgayı takiben elektrodecremental yanıtta azalma ile karakterize periyodik kompleks burstleri görülür. Jeneralize olmakla birlikte bazen ünilateral veya fokal olabilirler (27). EEG bulguları uyku sırasında,

diazepamlı EEG sonrası ortaya çıkabilir. Yaygın yüksek amplitüdü, polifazik aynı karelerde 4-10 sn aralarla tekrarlayan myoklonik jerklerle eş zamanlı görülen keskin-yavaş dalga deşarjları görülür ve bunlar diazepam sonrası suprese olmazlar. Hastalarımızdan sadece birinde ilk EEG normal olarak tespit edilmişti. Diğer hastalarda yavaş dalga paroksizimleriyle beraber bu paroksizimlerin diazepam sonrası suprese olmadığı görülmüştür (6).

Hastalık önce oksipital kortekste başlar, daha sonra frontal kortekse yayılır ve en son subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kordu tutar. Nöronofaji ve demiyelinizasyona sekonder parankimal hasar, mikrogliyal proliferasyon, lenfo-plazmositlerin daha çok bulunduğu özellikle damarları manşon gibi kuşatan iltihabi hücre infiltrasyonu, nöronal ya da glial hücre içi inklüzyonların varlığı (intranükleer/ intrasitoplazmik), reaktif astrogliosis aktif viral ensefalit ile uyumlu bulgular içerir (28, 29).

Görüntüleme yöntemleri normal olabilir, bazen spesifik olmayan sinyal değişiklikleri eşlik edebilir. Akut dönemde MRG'de parietal ve temporal loblarda bilateral asimetric hiperintens lezyonlar görülebildiği gibi ilerleyen dönemde lezyonlar periventriküler beyaz maddede, korpus kallozumda, bazal gangliyonda da belirebilir. En son ensefalomalazi ve atrofi gelişir. Görüntüleme bulguları hastanın kliniği ile uyumlu olmayabilir (6, 30).

Tedavide izopronozin ve interferon kullanılır. İzopronozin immün modilatör bir ilaçtır ve viral antijenle tetiklenen lenfosit immün fonksiyonunu hızlandırır. Lenfosit proliferasyonu, immunglobulin yapımı ve lenfokin yapımını uyarır. Interferon natural killer hücreleri aktive ederek viral replikasyonu önler. SSPE'de IFN- α Ommaya rezevuarından verilerek kullanılır veya beta-interferonun subkütan verilebilir (31, 32, 33).

Ribavirin de SSPE tedavisinde kullanılabilir. Kızamık virüsü dahil bir çok RNA virüsü üzerine inhibiör etkisi vardır (34, 35).

Ulusal SSPE konseyi oral izoprinozini tek başına ve intraventriküler interferon - alfa 2 b ile kombine ederek randomize şekilde karşılaştırmış ve 100 mg/ kg/ gün dozunda maksimum 3 gram/ gün izoprinozinin 6 ay süre ile tek başına verilmesiyle interferon - alfa 2 b'yi 100,000 unite/m²'den başlayıp 5 gün içerisinde 1,000,000 unite/m²'e çıkıp ardından haftada iki kez olacak şekilde 6 ay süresince kombine edilip verilmesi arasında anlamlı fark gözlememiştir (36).

Hastalık birkaç yıl içerisinde ilerleyip ölümle sonuçlanır. Bazen akut fulminan bir seyir gözlenebilir ve birkaç ay içerisinde hastalar kaybedilebilir (37, 38).

Hastalarımızdan 3 tanesine akut fulminan bir seyir gelişti, biri hastanede sepsis nedeniyle diğer 2'si taburculuktan sırasıyla 1.5, 2 ay sonra kaydedildi. Hastalardan 5 tanesi hayatta ve poliklinik kontrollerine gelmektedirler, olgu 1'in NDI 69; olgu 7'nin NDI 54, olgu 11'in NDI 42, olgu 12'nin 58 olarak tespit edilmiştir. Olgu 13'ün NDI 60 olarak tespit edildi. 6 olguya ulaşılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Dyken P, DuRant R, Shmunis P. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance- United States. *MMWR* 1982; 31(43):585-88.
2. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirbilek V, Yentur SP et.al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev.* 2006;28(3):183-89.
3. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005;192(10):1686-93.
4. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. Current status. *Neurol Clin.* 1985;3(1):179-96.
5. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long -term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982; 11(4): 359-64.
6. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J.*2002; 78(916):63-70
7. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. *JAMA.* 1969; 207(12): 2248-54.
8. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol.* 2008;255(12):1861-71.
9. Campbell C, Levin S, Humphreys P, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian paediatric surveillance program and review of the literature. *BMC Pediatrics.* 2005; 5(1): 5-47.
10. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2005. *Wkly Epidemiol Rec.* 81:15-19.
11. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007;36: 1334-48.
12. Reuter D, Schneider-Schaulies J. Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med Microbiol Immunol.* 2010;199(3):261-71.
13. Yilmaz D, Aydın OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006; 28(10): 649-52.
14. Manayani DJ, Abraham M, Gnanamuthu C, Solomon T, Alexander M, Sridharan G. SSPE - the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. *Indian J Med Microbiol.* 2002;20(1):16-8.
15. Herguner MO, Altunbasak S, Baytok V. Patients w ith acute, fulminant form of SSPE. *Turk J Pediatr.* 2007; 49(2): 422-5.
16. Akram M, Naz F, Malik A, Hamid H. Clinical profile of subacute sclerosing panencephalitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(8): 485-8.
17. Kissani N, Ouazzani R, Belai di H, Ouahabi H, Chkili T. Epileptic seizures and e pilepsy in subacute sclerosing panencephalitis (report of 30 cases). *Neurophysiol Clin.* 2001; 31(6): 398 -405.
18. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 2002;17(1):25- 29.
19. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors from a tertiary care university hospital. *J Child Neurol.* 2007; 22(6):683 - 88.
20. Yuksel D, Sonmez PA, Yilmaz D, Senbil N, Gurer Y. Ocular findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(2):135-8.
21. Serdaroğlu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subaşı M, Or M, Ozkan B. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: the importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13(5):405-10.

22. Cochereau-Massin I, Gaudric A, Reinert P, Lehoang P, Rousselle F, Coscas G. Changes in the fundus in subacute sclerosing panencephalitis. Apropos of 23 cases. *J Fr Ophthalmol.* 1992;15(4):255-61.
23. R Tandon, S Khanna, MC Sharma, S Seshadri, V Menon. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as optic neuritis. *Indian J Ophthalmol.* 1999;47(4):250-52.
24. Erturk O, Karsligil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, Yalcinkaya C, Gokyigit A, Direskeneli GS, Yentur S, Onal E, Yilmaz G, Derwent A. Challenges in diagnosing SSPE. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(12):2041-44.
25. Salehi HR, Delgado E, Wolf SM, McGoldrick PE, Moshé SL. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical features. *Pediatr Neurol.* 2005 ;33(4):280-82.
26. Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, Miki K, Kawanishi R, Asuo PG, Kono J, Komase K, Alpers MP. Clinical presentation of subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Trop Med Int Health.* 2003;8(3):219-27.
27. Markand OM, Pasnzi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol.* 1975; 32(11): 719-26.
28. Brismar J, Gascon GG, Von Steyern KV et al : Subacute sclerosing panencephalitis: Evaluation with CT and MR. *AJNR.* 1996; 17(4) : 761-22
29. Öz B. Subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literature review. *Cerrahpaşa J Med.* 2000; 31 (2): 107-112.
30. Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, Bayu G, Rathore D, Rathore RK, Narayana PA. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(8):1712-16.
31. Chang TW, Heel RC: Ribavirin and inosiplex: a review of their present status in viral diseases. *Drugs.* 1981; 22(2):111-28.
32. Anlar B: Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs.* 1997; 7(2):111-120.
33. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. β -Interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.*1998; 13(11):557-59.
34. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, et al. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev.* 2003;25(7):514–17.
35. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, Shigeta S, Suzuki H. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(12):4631-635.
36. Gascon GG; International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol.* 2003;18(12):819-27.
37. Demir E, Aksoy A, Anlar B, Sönmez FM (2007) Atypical presentations of SSPE: a clinical study in four cases. *Turk J Pediatr.* 49(3):295-300
38. Marjanovi c BD, Stojanov LM, Z amurov ic DR , Pasic SS, Kravljjanac R M, Djordjevi MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol.*2003; 29(1):63-65